



遺伝子診療 これまでの歩みと将来への展望

著者	松原 洋一
雑誌名	東北医学雑誌
巻	126
号	1
ページ	9-11
発行年	2014-06
URL	http://hdl.handle.net/10097/00128602

—— 最 終 講 義 ——

2014 年 2 月 14 日：長陵会館 記念ホール

遺伝子診療 これまでの歩みと将来への展望

東北大学教授

松 原 洋 一



略 歴

1979 年	東北大学医学部卒業 神奈川県立こども医療センター・ジュニアレジデント
1981 年	東北大学小児科・医員
1982 年	ニューヨーク州立発達障害研究所・Research Scientist
1984 年	エール大学医学部・Postdoctoral Associate のち Associate Research Scientist
1988 年	東北大学医学部病態代謝学講座・助手
1989 年	同上・助教授
2000 年	東北大学大学院医学系研究科遺伝病学分野・教授
2013 年	国立成育医療研究センター・研究所長

—— 最終講義 ——

遺伝子診療 これまでの歩みと将来への展望

A Personal View of Genomic Medicine: Past, Present and Future Perspectives

松 原 洋 一

東北大学大学院医学系研究科 遺伝病学分野

はじめに

平成 25 年 3 月末をもって東北大学を退職いたしました。これまで 25 年あまり、東北大学の恵まれた研究環境の中で遺伝性疾患の研究と診療を続けさせていただいたことにあらためて感謝申し上げます。この間思い返せば様々な出来事がありましたが、多くの方々に支えられてここまで来ることができました。本当にありがとうございます。昨年 4 月から国立成育医療研究センターの研究所長として、新たな場での研究生活を続けることになりました。小児医療および産科医療を包含する「成育医療」という、より大きな視野で医学・医療の発展に微力ながら貢献したいと考えております。

研究との出会いと海外での経験

私は 1979 年（昭和 54 年）に本学医学部を卒業し、神奈川県立こども医療センターでの研修後、多田啓也教授主宰の東北大学小児科学教室に入局しました。もともと臨床志向が強く特に研究に興味があったわけではありませんが、小児科教室で多くの諸先輩の先生方が、昼夜を問わず研究に情熱を傾けている姿に圧倒されました。なかでも、成澤邦明講師（のち病態代謝学講座教授）から直接指導を受けて最先端の先天代謝異常症研究に接したことは私の人生で大きな転機となりました。まだ誰も知らない次世代の医学を切り開いていくその姿に大きな感銘を受け、同じ道を進みたいと考えるようになりました。

ほどなく渡米する幸運に恵まれ、ニューヨーク州立発達障害研究所およびエール大学医学部人類遺伝学部門で 5 年半の間研究に従事する機会を得ました。留学中に、先天代謝異常症研究の分野では多田啓也教授やその前任の荒川雅男教授が国際的に著名な存在であることを認識する機会が幾度もあり、大変誇らしく思っ

たことを覚えています。エール大学では、マススペクトロメトリーをはじめて医学研究に応用して有機酸血症という新たな疾患群同定への道を切り開いたことで有名な Kay Tanaka 教授に師事していましたが、古典的な生化学的手法ではなかなか新しい知見を得ることはできませんでした。そのような中で出会ったのが、当時急速に発展していた分子生物学的手法です。研究室間の垣根がない素晴らしい環境で周囲の研究室の多くの分子生物学者たちに指導を仰ぎ、乾いたスポンジが水を吸いこむようにこの分野の知識や技術を学ぶ毎日でした。幸運にも恵まれ、脂肪酸酸化異常症や有機酸代謝異常症の原因遺伝子を初めてクローニングすることに成功し、その後の病因遺伝子変異の解明や遺伝子診断への道を開くことができました。なかでも、中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症については、帰国後に同定した遺伝子変異をもとに欧米での極めて高い保因者頻度を報告し、その後の新生児マススクリーニング実施へのきっかけの一つとなりました。MCAD 欠損症は空腹時の脂肪酸酸化によるエネルギー供給に障害があるため、しばしば乳児突然死様の経過をとります。簡単な食事療法でほぼ 100% 発症予防が可能な疾患です。今ではわが国を含む多くの国で新生児マススクリーニング対象疾患となっており、早期発見と発症予防がなされています。

病態代謝学講座そして遺伝病学分野での研究

1988 年（昭和 63 年）、成澤邦明教授のもとで東北大学に新設された病態代謝学講座に参画するため帰国しました。早坂清先生（当時助教授、のち山形大学小児科教授）、大学院生の三上仁先生（現・岩手県立中央病院）らとともに新設の研究室をゼロから立ち上げるのは大変でしたが、間もなく呉繁夫先生（のち東北大学小児病態学分野教授）や鈴木洋一先生（のち東北メディカルメガバンク機構教授）も加わり、数多くの

代謝異常症や遺伝性疾患の遺伝子解析に成果を挙げることができました。現在では、これらの成果の多くが遺伝子検査として国内外の診療の場で活用されています。一方診療面では、進展が著しい遺伝医療を支援するために1997年から遺伝外来を開設し、遺伝カウンセリングを中心とした診療をおこなってきました。当初は小児科診療の一環という形でしたが、次第に対象疾患が小児科領域をこえてほとんどすべての診療科領域に拡大してきています。

2000年、成澤教授の後を受けて教授を拝命しました。以降、大学における研究・診療・教育活動のほか、日本人類遺伝学会などの遺伝関連諸学会理事、臨床遺伝専門医制度委員会委員長、国際人類遺伝学会連合(IFHGS)理事長、Human Variome Project 国際科学諮問委員、NPO法人オーファンネットジャパン理事長など、国内外の遺伝医療普及に力を注いできました。また希少遺伝性疾患の全国的な患者会との連携による啓発活動や長期予後追跡調査などもおこなってきました。

最近では、教室の青木洋子准教授らが希少遺伝性疾患であるコストロ症候群、CFC症候群、ヌーナン症候群類縁疾患の病因遺伝子を世界に先駆けて解明し、国際的にもこの分野をリードしています。このような私たちの長年にわたる希少遺伝性疾患の病因解明研究が評価され、平成23年度からの厚労省難治性疾患克服研究事業における「次世代シーケンサーを用いた難病研究」では全国5拠点の一つに研究室が選定され、わが国における遺伝性難病研究の拠点として機能してきました。

希少遺伝性疾患研究が切り拓くゲノム医学への道

様々な疾患発症における遺伝的要因の関与は、単なる病態の解明や診断支援だけではなく、その疾患発症にかかわる様々な分子の機能を明らかにすることによって治療法や治療薬の開発に結び付く可能性を秘めています。現在、このような遺伝的要因の探索は世界的な規模で行われており、米国や中国における巨額の研究資金の投入は、これらが医療産業の栄枯盛衰に直結する国家的課題として位置づけられていることを物語っています。遅ればせながらわが国でも、内閣官房の健康医療戦略室のもとで計画された8つの医療研究の柱の一つとして「疾病克服に向けたゲノム医療実現化プロジェクト」として掲げられています。この流れの中でこれまで主流となってきた研究は、数千人あるいは数万人を対象とした大規模研究（いわゆる

GWAS）による common variant の探索です。しかしながらこのようなスタイルの研究で発見される遺伝子多型の多くは、疾患発症のオッズ比がせいぜい1.2程度であり、大きな影響をもつものは同定されませんでした。

その一方で、メンデル遺伝病に関わる遺伝子の多型が common disease の発症に関わっているという事実が少しずつ明らかになってきています。例えば、ゴーシェ病という稀なりソソーム蓄積病があります。この遺伝子変異の保因者（ヘテロ）自身はゴーシェ病を発症することはないものの、パーキンソン病発症のオッズ比が30にもなる（日本人の場合）ことが判明しています。このように頻度が低くかつ家系ごとに異なる rare variant は、従来の GWAS 研究で同定することはできませんでした。原理的にも解析対象数を増やせば増やすほど rare variant が埋もれてしまい、ますます「見えなくなる」ことは明かです。

そもそもメンデル遺伝病は、健康維持や疾病発症に多大な影響を持つ遺伝子が変異したことによって生じます。逆に言えば、このようなメンデル遺伝病形質における遺伝的多型の探索こそが、今後の遺伝子解析研究の鍵を握っているのではないかと推察されます。現在、約7,000種類存在するメンデル遺伝性疾患のうち病因遺伝子が同定されているのはそのうち約半数にすぎません。今後、遺伝子解析研究の対象とすべきものは、heterogeneous な common disease そのものではなく、一見関連のない希少遺伝性難病の病因遺伝子の解明だと考えられます。次世代シーケンサーという最新の解析機器が得られた今、希少疾患病因遺伝子探索のノウハウを熟知した研究者による研究こそが新たな突破口を開くのではないかと期待されます。

遺伝子診療の未来へ向けて

遺伝子解析研究の進展と遺伝子診断機器の普及によって、いずれ近いうちに遺伝子診療が医療の大きな柱となることは疑う余地がないでしょう。このような急速な進歩の中で、遺伝子診療を支えるインフラの整備が急務です。残念ながらわが国では遺伝子検査そのものの保険適用がほとんどなされていません。欧米では約3,000種類の難病の遺伝子検査が医療として確立されていますが、わが国ではわずか36種類しか保険適用がありません。また、遺伝カウンセラーも医療制度の中に組み入れられていません。最近、次世代シーケンサーによる妊婦血液を用いた胎児の染色体異常症診断が大きな論議を呼んでいますが、これも出生前

診断という医療の現場の実情から長年にわたって目を背けてきた結果です。このような遺伝子医療の開発途上国から一刻も早く脱却し、遺伝子解析研究の成果を広く国民が享受できるような体制作りを行うべきだと考えます。東北大学病院においても、私の在任中にはありませんでしたが、中央組織としての遺伝子診療部が一日も早く設立されることを願っています。

さいごに

学生時代を謳歌した本学で、卒業後四半世紀にわたって研究・診療・教育に携わることができたのは望外の幸せでした。昨年より国立成育医療研究センターに異動し、あらためて東北大学の実力と素晴らしさを実感しております。これまで一緒に研究・診療をしてきた仲間達に感謝すると共に、東北大学および医学部の益々のご発展と皆様のご活躍を祈念します。長い間、本当にどうもありがとうございました。